

II 型神经纤维瘤病相关听神经瘤治疗进展

杨智君 刘丕楠

【摘要】 II 型神经纤维瘤病(NF2)是常染色体显性遗传性疾病,病死率和病残率较高,双侧听神经瘤在其诊断与治疗中具有重要意义,平衡治疗方法与患者生活质量是 NF2 相关听神经瘤治疗的关键。本文综述 NF2 相关听神经瘤的治疗前监测、治疗方法和听力重建进展,以为临床诊断与治疗提供参考。

【关键词】 神经纤维瘤病 2 型; 神经瘤,听; 综述

Recent advance on the treatment of neurofibromatosis type 2-associated vestibular schwannoma

YANG Zhi-jun, LIU Pi-nan

Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: LIU Pi-nan (Email: pinanliu@ccmu.edu.cn)

【Abstract】 Neurofibromatosis type 2 (NF2) is an autosomal dominant inherited diseases. NF2 patients suffer a high mortality and disability rate. Bilateral vestibular schwannoma play an important role in its diagnosis and treatment. The balance of treatment and life quality is the key factor in the treatment of NF2-associated vestibular schwannoma. This review summarized the recent advance of monitoring before treatment, treatment strategies and hearing reconstruction in NF2-associated vestibular schwannoma, in order to provide reference for clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Neurofibromatosis 2; Neuroma, acoustic; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81974387).

Conflicts of interest: none declared

II 型神经纤维瘤病(NF2)是常染色体显性遗传性疾病,新生儿发病率约为 1/25 000,其中 90%~95% 患者可并发双侧听神经瘤(亦称前庭神经鞘瘤)^[1]。NF2 分为 Wishart 和 Feiling-Gardner 两种表型,前者大多于 20 岁前发病,表现为快速进展的脑、脊髓多发病变;后者首次确诊年龄一般超过 20 岁,呈现缓慢进展的中枢神经系统肿瘤^[2]。双侧听神经瘤在 NF2 的诊断中具有重要意义,NF2 相关听神经瘤患者发病年龄较小^[3],肿瘤细胞呈高增殖性、小叶型或螺旋型生长^[4],但与散发性听神经瘤相比,常规影像学检查无明显差异,Antoni A 区和 B 区组织病理学亦无明显差异。由于 NF2 表现为多发中枢神经系统肿瘤,大多数患者会出现听觉、视觉和功能

损失。因此 NF2 相关听神经瘤与散发性听神经瘤不同,手术切除的难度更大且要综合考虑患者的生活质量,术中对面神经和前庭蜗神经功能保留的要求亦更高。本文拟就 NF2 相关听神经瘤的治疗前监测、治疗方法、听力重建等进展进行综述,以为 NF2 相关听神经瘤的诊断与治疗提供理论依据。

一、治疗前监测

由于 NF2 的显性遗传性特点,一经确诊即应对其家族进行全面的基因筛查。既往对无法行基因筛查的患者家族主要通过累积发病年龄曲线协助进行遗传咨询^[5]。目前认为,有 NF2 家族史的潜在患儿应于 8 岁开始筛查,疾病早期因白内障或视网膜血管瘤导致的视力损害也是判断其是否为家族性 NF2 的主要临床线索之一^[2];对于明确存在双侧听神经瘤的早期患者,每年至少进行一次头部 MRI 和听力检测;而尚未发生双侧听神经瘤的潜在患者,每两年进行一次头部 MRI 和听力检测,明确疾病进展^[6]。除肿瘤体积、形态等常规影像学指标外,

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.12.003

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81974387)

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科

通讯作者:刘丕楠,Email:pinanliu@ccmu.edu.cn

还应重点监测肿瘤生长速度,存在肿瘤快速增长风险者应增加术前监测频率并及时手术切除^[7]。听力检测指标主要为言语识别率(SDS)和纯音听阈均值(PTA)。疾病进展时,听力变化较影像学变化更加敏感,如果听力检查指标快速变化或自觉听力急剧下降,应及时治疗,以免造成永久性听力损失。此外,NF2相关听神经瘤亦可累及其他后组脑神经,除上述监测措施外还应密切监测吞咽和言语功能^[8],出现吞咽或言语功能异常时及时干预,以免生活质量下降。

二、治疗方法

1. 显微外科手术 显微手术是NF2相关听神经瘤的主要治疗方法,及时、恰当的手术可以有效延长患者生存时间。与散发性听神经瘤相比,NF2相关听神经瘤多呈分叶状生长且血供较少^[9],可综合肿瘤部位、患者听力和术者经验制定手术策略,在全切除肿瘤的同时尽可能保留神经功能。传统治疗策略是优先考虑挽救患者生命、缓解脑干压迫或脑积水,其次保留神经功能,临床医师应根据整体病情优先选择切除体积较大或导致明显症状的肿瘤^[10]。虽然部分患者术前保留实用听力,但术后常可完全丧失听力并产生其他不可逆性神经功能损伤。首都医科大学附属北京天坛医院刘丕楠教授团队于2021年建立了全球首个NF2相关听神经瘤术后听力预测列线图(Nomograms)模型,基于Nomograms模型分析可知,病程、术前听力、肿瘤最大径、肿瘤呈分叶状生长是术后听力丧失的危险因素,其对患者术后听力保留率的预测有效率约为90%^[11]。病理学研究表明,NF2相关听神经瘤易发生粘连或包绕周围神经生长,肿瘤长期压迫可导致不可逆性神经功能损伤,故对于肿瘤体积较大的患者,术中保护神经功能相对困难;而对于肿瘤体积较小的年轻患者,可优先切除最大径<20 mm的肿瘤,既能解除肿瘤压迫,也能长期保留一定听力^[12],并有助于保留面神经功能^[13];即便如此,仍有部分患者不可避免术后听力恶化甚至完全丧失的可能。因此,临床医师最终须根据患者意愿决定是否在其听力完全丧失之前切除尚有听力一侧的听神经瘤。NF2相关听神经瘤的常见手术入路包括乙状窦后入路、中颅窝入路和迷路入路,乙状窦后入路和中颅窝入路手术可保留耳蜗、前庭神经和蜗神经,具有术中保留听力的可能;迷路入路手术则无法做到术中保留听力,但可保留耳蜗和蜗神经,便于同期或

二期进行听力重建(植入人工耳蜗)^[14]。此外,术中还应通过脑干听觉诱发电位(BAEP)和面神经运动诱发电位(MEP)监测前庭蜗神经和面神经电生理变化,避免手术操作不当损伤神经功能。对于部分神经功能较好且病情稳定的患者,也可以选择内听道减压术或肿瘤部分切除减压术,防止脑神经功能损伤并有效减缓肿瘤生长速度。

2. 放射治疗 经立体定向放射治疗(SRT)后,逾95%的散发性听神经瘤患者可获得长期肿瘤控制^[15-17],目前已成为散发性听神经瘤的主要治疗方法。然而,放射治疗对NF2相关听神经瘤的肿瘤控制率较低,体积较小和中等体积肿瘤的5年局部控制率为75%~87%,因此仅是显微手术的替代治疗方法,但其在听力保留和肿瘤控制方面优于观察随访^[17-18]。Chung等^[19]的研究显示,立体定向放射治疗对NF2相关听神经瘤患者听力、三叉神经功能和面神经功能的保留率分别为40.1%、95%和92.3%。有研究显示,低边缘剂量(10.0~12.8 Gy)的立体定向放射治疗可使患者获得良好的长期肿瘤控制率,尤其是肿瘤体积<6 cm³和Feiling-Gardner表型患者与无进展生存期(FPS)延长具有独立相关性,而且增加边缘剂量可以更好地控制肿瘤生长,但导致听力损失风险增加^[20]。然而,该项研究未对NF2相关听神经瘤患者放射治疗前的自然病史进行描述,故其结论存有争议。一项Meta分析(16项临床研究计589例患者)结果提示,立体定向放射治疗虽可有效控制肿瘤生长,但可导致听力恶化、面神经麻痹和三叉神经麻痹等神经功能损伤^[21]。NF2基因是一种抑癌基因,编码Merlin蛋白,负性调控施万细胞过度生长和增殖,NF2基因变异可使施万细胞生长和增殖失控,诱发NF2相关肿瘤,故放射治疗后肿瘤发生恶性转化或诱发脑膜瘤的风险不容忽视。综合上述研究可知,立体定向放射治疗虽可有效控制进展性NF2相关听神经瘤进展,但对短期内保留听力无益,因此,应严格筛选适应证,避免诱发神经功能损伤^[16]。

3. 药物治疗 目前尚无美国食品与药品管理局(FDA)或国家食品药品监督管理局(SFDA)批准用于治疗NF2的药物,但相关试验证实有数种药物可在一定程度上控制肿瘤生长,改善神经功能^[17,21],尤以抗肿瘤血管生成药物应用较为广泛。血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂贝伐单抗(Bevacizumab)可抑制部分听神经瘤的生长并改善患者听力;Plotkin

等^[21]采用贝伐单抗[5 mg/(kg·次)、1次/2周]治疗 NF2 相关听神经瘤患者,1年后约 60% 靶病灶体积缩小 > 20%,同时有 57% 患者听力改善,约 41% 患者获得部分缓解(PR)、47% 病情稳定(SD);Lu 等^[22]的数据与之相近,约 20% 患者听力改善、69% 听力稳定。基于贝伐单抗的良好疗效,推测直接于颅内超选择性经动脉输注贝伐单抗(10 mg/kg)同样安全、有效,并有可能提高患者生存率和听力。目前一项超选择性经动脉输注贝伐单抗以抑制肿瘤进展的临床试验正在进行中(试验编号:NCT01083966)。贝伐单抗的主要不良反应为高血压和蛋白尿^[23],迄今尚未就其最佳用药方案取得共识。此外,还有多种 NF2 相关听神经瘤靶向药物正在进行 II 期临床试验,包括血管内皮生长因子受体(VEGFR)多肽疫苗、小分子酪氨酸激酶抑制剂(厄洛替尼、拉帕替尼等)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂(依维莫司)等。其他潜在治疗药物还有 RAF/丝裂原激活蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(MEK)/细胞外信号调节激酶(ERK)、黏着斑激酶(FAK)、细胞程序性死亡蛋白 1(PD1)/细胞程序性死亡蛋白配体 1(PDL1)、趋化因子受体和 cMET 信号转导通路抑制剂等,尚待相关临床试验证实疗效。目前 NF2 相关听神经瘤靶向药物尚未取得显著进展,相关药物试验正在进行中^[24]。

三、听力重建

NF2 相关听神经瘤特别是双侧发病患者均可进展为双侧听力丧失,因此,提高或重建听力对改善患者生活质量十分重要。对于听力损伤的患者,常规助听器是一种暂时的低风险和非创伤性策略,但是由于患者多为蜗后性聋,助听器能否实际发挥作用有待商榷。因无法确定部分 NF2 相关听神经瘤患者的前庭蜗神经功能是否完整,其耳蜗后病变可能导致植入物无效,因此不考虑植人工耳蜗^[25]。对于体积较小(< 15 mm)且存在肿瘤进展风险的患者,可先行保留蜗神经的肿瘤切除,经 2 年随访观察肿瘤无增长再考虑植人工耳蜗^[26]。对于 NF2 相关听神经瘤患者,放射治疗后再植人工耳蜗可有效重建听力,约 70% 以上的患者植入后 1~2 年预后良好^[27]。提示植人工耳蜗重建听力可实现早期切除肿瘤、减少术后面瘫风险,并恢复实用听力^[28]。有研究表明,未经手术治疗的接受人工耳蜗植入后听力恢复显著优于听力保留手术或放射治疗后行人工耳蜗植入者^[29]。由于大多数人工耳蜗

内含有磁体,可造成 MRI 检查结果失真,给术后监测肿瘤体积带来困难^[30]。如果植人工耳蜗后听力仍未改善,听觉脑干植入(ABI)是听力重建的最后治疗手段^[31]。听觉脑干植入术是一种可以避免受损前庭蜗神经将电极置于第四脑室外侧隐窝耳蜗核的听力重建方法,可直接刺激脑干耳蜗核产生听觉,患者于清醒状态下接受开颅听神经瘤切除术,在听力监测下行听觉脑干植入,安全且耐受性良好^[32]。听觉脑干植入可以提高患者的环境声音意识,通过提供语言节奏和语调信息增强唇读获取信息的能力^[33]。多数情况下,听觉脑干植入可以通过唇读获得预期的听力改善,但在缺少唇读的开放环境下单纯依靠听觉脑干植入对听力的改善作用十分有限^[34-35]。Noonan 等^[36]研发出一种穿透电极,旨在通过改善电极与细胞核编码区之间的接触以提高听觉脑干植入的疗效,但并未取得良好效果。

综上所述,NF2 相关听神经瘤的治疗仍以手术切除为主,术前高危人群监测、手术时机选择对延长患者高质量生存期具有重要意义。立体定向放射治疗可以作为手术的有效补充,药物治疗尚待进一步探究其药理学机制并观察疗效。人工耳蜗植入和听觉脑干植入均可用于 NF2 相关听神经瘤的听力重建,但各有优缺点,听力重建技术的不断发展必将促进临床治疗策略的改变,听力重建任重而道远!

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Filizoglu N, Ozguven S. Neurofibromatosis type 2: multiple meningiomatosis and vestibular schwannomas on 68 Ga - DOTATATE PET/CT[J]. Clin Nucl Med, 2022, 47:e710-712.
- [2] Ren Y, Chari DA, Vasilijic S, Welling DB, Stankovic KM. New developments in neurofibromatosis type 2 and vestibular schwannoma[J]. Neurooncol Adv, 2020, 3:vdaa153.
- [3] Tamura R. Current understanding of neurofibromatosis type 1, 2, and schwannomatosis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22:5850.
- [4] Bachir S, Shah S, Shapiro S, Koehler A, Mahammedi A, Samy RN, Zuccarello M, Schorry E, Sengupta S. Neurofibromatosis type 2 (NF2) and the implications for vestibular schwannoma and meningioma pathogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22:690.
- [5] Wang VY, Liu TY, Fang TY, Chen YH, Huang CJ, Wang PC. Clinical manifestations and genetic analysis of a family with neurofibromatosis type 2[J]. Acta Otolaryngol, 2022, 142:36-42.
- [6] Coy S, Rashid R, Stemmer-Rachamimov A, Santagata S. An update on the CNS manifestations of neurofibromatosis type 2[J]. Acta Neuropathol, 2020, 139:643-665.
- [7] Gugel I, Grimm F, Teuber C, Kluwe L, Mautner VF, Tatagiba M, Schuhmann MU. Management of NF2 - associated vestibular schwannomas in children and young adults: influence of surgery and clinical factors on tumor volume and growth rate [J]. J

- Neurosurg Pediatr, 2019.[Epub ahead of print]
- [8] Rajendran S, Antonios J, Solomon B, Kim HJ, Wu T, Smirniotopoulos J, Scott G, Benzo S, Hayes C, Heiss JD, Chittiboia P. A prospective evaluation of swallowing and speech in patients with neurofibromatosis type 2[J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2021, 82:244-250.
- [9] Helbing DL, Schulz A, Morrison H. Pathomechanisms in schwannoma development and progression[J]. *Oncogene*, 2020, 39: 5421-5429.
- [10] Yao L, Alahmari M, Temel Y, Hovinga K. Therapy of sporadic and NF2-related vestibular schwannoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 835.
- [11] Li SW, Zhang J, Tang HL, Li P, Wang B, Zhao F, Liu PN. Establishment of nomograms for the prediction of useful hearing loss in patients with neurofibromatosis type 2[J]. *J Neurooncol*, 2021, 155:373-381.
- [12] Gugel I, Zipfel J, Hartjen P, Kluwe L, Tatagiba M, Mautner VF, Schuhmann MU. Managing NF2 - associated vestibular schwannomas in children and young adults: review of an institutional series regarding effects of surgery and bevacizumab on growth rates, tumor volume, and hearing quality[J]. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36:2471-2480.
- [13] Lerner DK, Lee D, Naples JG, Brant JA, Bigelow D, Alonso-Basanta M, Ruckenstein MJ. Factors associated with facial nerve paresis following Gamma Knife for vestibular schwannoma[J]. *Otol Neurotol*, 2020, 41:e83-88.
- [14] Jia H, Nguyen Y, Hochet B, Smail M, Mosnier I, Wu H, Sterkers O, Kalamarides M, Bernardeschi D. NF2-related intravestibular schwannomas: long-term outcomes of cochlear implantation[J]. *Otol Neurotol*, 2020, 41:94-99.
- [15] Morselli C, Boari N, Artico M, Bailo M, Piccioni LO, Giallini I, de Vincentiis M, Mortini P, Mancini P. The emerging role of hearing loss rehabilitation in patients with vestibular schwannoma treated with Gamma Knife radiosurgery: literature review[J]. *Neurosurg Rev*, 2021, 44:223-238.
- [16] Kim J, Byeon Y, Song SW, Cho YH, Hong CK, Hong SH, Kim JH, Lee DH, Park JE, Kim HS, Kim YH. Vestibular schwannoma associated with neurofibromatosis type 2: clinical course following stereotactic radiosurgery[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:996186.
- [17] Tosi U, Maayan O, An A, Lavieri MET, Guadix SW, DeRosa AP, Christos PJ, Pannullo S, Stieg PE, Brandmaier A, Knisely JPS, Ramakrishna R. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas in neurofibromatosis type 2 patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurooncol*, 2022, 156:431-441.
- [18] Whitmeyer M, Brahimaj BC, Beer-Furlan A, Alvi S, Epsten MJ, Crawford F, Byrne RW, Wiet RM. Resection of vestibular schwannomas after stereotactic radiosurgery: a systematic review [J]. *J Neurosurg*, 2020.[Epub ahead of print]
- [19] Chung LK, Nguyen TP, Sheppard JP, Lagman C, Tenn S, Lee P, Kaprelian T, Chin R, Gopen Q, Yang I. A systematic review of radiosurgery versus surgery for neurofibromatosis type 2 vestibular schwannomas[J]. *World Neurosurg*, 2018, 109:47-58.
- [20] Kruyt IJ, Verheul JB, Hanssens PEJ, Kunst HPM. Gamma Knife radiosurgery for treatment of growing vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2: a matched cohort study with sporadic vestibular schwannomas[J]. *J Neurosurg*, 2018, 128:49-59.
- [21] Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG 2nd, Halpin C, Padera TP, Tyrrell A, Sorensen AG, Jain RK, di Tomaso E. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361:358-367.
- [22] Lu VM, Ravindran K, Graffeo CS, Perry A, Van Gompel JJ, Daniels DJ, Link MJ. Efficacy and safety of bevacizumab for vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes[J]. *J Neurooncol*, 2019, 144: 239-248.
- [23] Goutagny S, Kalamarides M. Medical treatment in neurofibromatosis type 2: review of the literature and presentation of clinical reports[J]. *Neurochirurgie*, 2018, 64:370-374.
- [24] Sanchez LD, Bui A, Klesse LJ. Targeted therapies for the neurofibromatoses[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13:6032.
- [25] Eitutus ST, Jansen T, Borsetto D, Scoffings DJ, Tam YC, Panova T, Tysome JR, Donnelly NP, Axon PR, Bance ML. Cochlear Implantation in NF2 patients without intracochlear schwannoma removal[J]. *Otol Neurotol*, 2021, 42:1014-1021.
- [26] Tadokoro K, Bartindale MR, El-Kouri N, Moore D, Britt C, Kircher M. Cochlear implantation in vestibular schwannoma: a systematic literature review[J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2021, 82:643-651.
- [27] Tian L, West N, Cayé-Thomassen P. Cochlear implantation after radiotherapy of vestibular schwannomas[J]. *J Int Adv Otol*, 2021, 17:452-460.
- [28] Patel NS, Carlson ML, Link MJ, Neff BA, Van Gompel JJ, Driscoll CLW. Cochlear implantation after radiosurgery for vestibular schwannoma[J]. *J Neurosurg*, 2021, 135:126-135.
- [29] Deep NL, Patel EJ, Shapiro WH, Waltzman SB, Jethanamest D, McMenomey SO, Roland JT Jr, Friedmann DR. Cochlear implant outcomes in neurofibromatosis type 2: implications for management [J]. *Otol Neurotol*, 2021, 42:540-548.
- [30] Wick CC, Butler MJ, Yeager LH, Kallogjeri D, Durakovic N, McJunkin JL, Shew MA, Herzog JA, Buchman CA. Cochlear implant outcomes following vestibular schwannoma resection: systematic review[J]. *Otol Neurotol*, 2020, 41:1190-1197.
- [31] Egra-Dagan D, van Beurden I, Barber SR, Carter CL, Cunnane ME, Brown MC, Herrmann BS, Lee DJ. Adult auditory brainstem implant outcomes and three-dimensional electrode array position on computed tomography[J]. *Ear Hear*, 2021, 42:1741-1754.
- [32] Wang DX, Wang S, Jian MY, Han RQ. Awake craniotomy for auditory brainstem implant in patients with neurofibromatosis type 2: four case reports[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9:7512-7519.
- [33] Dhanasingh A, Hochmair I. ABI-auditory brainstem implant[J]. *Acta Otolaryngol*, 2021, 141:63-81.
- [34] Sanna M, Di Lella F, Guida M, Merkus P. Auditory brainstem implants in NF2 patients: results and review of the literature[J]. *Otol Neurotol*, 2012, 33:154-164.
- [35] Maini S, Cohen MA, Hollow R, Briggs R. Update on long-term results with auditory brainstem implants in NF2 patients [J]. *Cochlear Implants Int*, 2009, 10 Suppl 1:33-37.
- [36] Noonan KY, Rock J, Barnard Z, Lekovic GP, Brackmann DE, Wilkinson EP. Bilateral auditory brainstem implants in patients with neurofibromatosis 2[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 165:339-343.

(收稿日期:2022-12-10)
(本文编辑:彭一帆)